BIM(M1)-AAGB (TME2)

REPONSES AUX QUESTIONS:

EXERCICE 0: ADDITIVITE

- 1. La matrice D est additive s'il existe un arbre T avec dij(T) = Dij
- 2. Une matrice additive satisfait la condition des quatres points :

$$\mathcal{D}(i,j) + \mathcal{D}(m,n) \le \max\{\mathcal{D}(i,m) + \mathcal{D}(j,n), \mathcal{D}(j,m) + \mathcal{D}(i,n)\}. \tag{1.1}$$

3. Si la matrice de distance D n'est pas additive alors on cherche un arbre T qui approxime D pour le mieux

carré de l'erreur

Squared Error :
$$\sum_{i,j} (d_{ij}(T) - D_{ij})^2$$

EXERCICE 1: PAH

La phénylalanine hydroxylase est l'enzyme limitante de la voie métabolique de dégradation de l'excès de phénylalanine.

Domaine catalytique de phénylalanine hydroxylase humaine liée à la BH₄

http://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9nylalanine_hydroxylase

1. Voir document ci-joint

2. Alignement des séquences

>sp|P00439|PH4H_HUMAN Phenylalanine-4-hydroxylase OS=Homo sapiens GN=PAH PE=1 SV=1 MSTAVLENPGLGRKLSDFGQET--SYIEDNCNQNGAISLIFSLKEEVGALAKVLRLFEEN DVNLTHIESRPSRLKKDEYEFFTHL----DKRSLP-ALTNIIKILRHDIGATVHELSRDK KKDTVPWFPRTIQELDRFANQILSYGAELDADHPGFKDPVYRARRKQFADIAYNYRHGQP IPRVEYMEEEKKTWGTVFKTLKSLYKTHACYEYNHIFPLLEKYCGFHEDNIPQLEDVSQF LQTCTGFRLRPVAGLLSSRDFLGGLAFRVFHCTQYIRHGSKPMYTPEPDICHELLGHVPL FSDRSFAQFSQEIGLASLGAPDEYIEKLATIYWFTVEFGLCKQGDSIKAYGAGLLSSFGE LQYCLSEKPKLLPLELEKTAIQNYTVTEFQPLYYVAESFNDAKEKVRNFAATIPRPFSVR YDPYTQRIEVLDNTQQLKILADSINSEIGILCSALQKIK----->sp|Q2KIH7|PH4H_BOVIN Phenylalanine-4-hydroxylase OS=Bos taurus GN=PAH PE=2 SV=1 MSALVLESRALGRKLSDFGQET--SYIEGNSDQN-AVSLIFSLKEEVGALARVLRLFEEN DINLTHIESRPSRLRKDEYEFFTNL----DQRSVP-ALANIIKILRHDIGATVHELSRDK KKDTVPWFPRTIQELDNFANQVLSYGAELDADHPGFKDPVYRARRKQFADIAYNYRHGQP IPRVEYTEEEKKTWGTVFRTLKSLYKTHACYEHNHIFPLLEKYCGFREDNIPQLEEVSQF LQSCTGFRLRPVAGLLSSRDFLGGLAFRVFHCTQYIRHGSKPMYTPEPDICHELLGHVPL FSDRSFAQFSQEIGLASLGAPDEYIEKLATIYWFTVEFGLCKQGDSIKAYGAGLLSSFGE LQYCLSDKPKLLPLELEKTAVQEYTITEFQPLYYVAESFNDAKEKVRNFAATIPRPFSVH YDPYTQRIEVLDNTQQLKILADSISSEVEILCSALQKLK----->sp|P16331|PH4H_MOUSE Phenylalanine-4-hydroxylase OS=Mus musculus GN=Pah PE=1 SV=4 MAAVVLENGVLSRKLSDFGQET--SYIEDNSNQNGAVSLIFSLKEEVGALAKVLRLFEEN EINLTHIESRPSRLNKDEYEFFTYL----DKRSKP-VLGSIIKSLRNDIGATVHELSRDK EKNTVPWFPRTIQELDRFANQILSYGAELDADHPGFKDPVYRARRKQFADIAYNYRHGQP IPRVEYTEEERKTWGTVFRTLKALYKTHACYEHNHIFPLLEKYCGFREDNIPQLEDVSQF LQTCTGFRLRPVAGLLSSRDFLGGLAFRVFHCTQYIRHGSKPMYTPEPDICHELLGHVPLFSDRSFAQFSQEIGLASLGAPDEYIEKLATIYWFTVEFGLCKEGDSIKAYGAGLLSSFGE LQYCLSDKPKLLPLELEKTACQEYTVTEFQPLYYVAESFNDAKEKVRTFAATIPRPFSVR YDPYTQRVEVLDNTQQLKILADSINSEVGILCHALQKIKS----

>sp|P04176|PH4H RAT Phenylalanine-4-hydroxylase OS=Rattus norvegicus GN=Pah PE=1 SV=3 MAAVVLENGVLSRKLSDFGOET--SYIEDNSNONGAISLIFSLKEEVGALAKVLRLFEEN DINLTHIESRPSRLNKDEYEFFTYL----DKRTKP-VLGSIIKSLRNDIGATVHELSRDK EKNTVPWFPRTIQELDRFANQILSYGAELDADHPGFKDPVYRARRKQFADIAYNYRHGQP IPRVEYTEEEKQTWGTVFRTLKALYKTHACYEHNHIFPLLEKYCGFREDNIPQLEDVSQF LQTCTGFRLRPVAGLLSSRDFLGGLAFRVFHCTQYIRHGSKPMYTPEPDICHELLGHVPL FSDRSFAQFSQEIGLASLGAPDEYIEKLATIYWFTVEFGLCKEGDSIKAYGAGLLSSFGE LQYCLSDKPKLLPLELEKTACQEYSVTEFQPLYYVAESFSDAKEKVRTFAATIPRPFSVR YDPYTQRVEVLDNTQQLKILADSINSEVGILCNALQKIKS---->sp|P90925|PH4H_CAEEL Probable phenylalanine-4-hydroxylase 1 OS=Caenorhabditis elegans GN=pah-1 PE=1 SV=2 M-----PPAGQDDLDFLKYAMESYVADVNADIGKTTIVFTLREKAGALAETLKLFQAH DVNLSHIESRPSKTHEGCYEVLVEFAEAEDHRKIEGVIEHFQQKAEKKVLVQDWNTKNKQ NKDSVPWFPOKINDIDOFANRILSYGAELDADHPGFKDMTYRERRKFFADIAFNFKHGDK IPTITYTDEEIATWRTVYNELTVMYPKNACQEFNYIFPLLQQNCGFGPDRIPQLQDVSDF LKDCTGYTIRPVAGLLSSRDFLAGLAFRVFHSTOYIRHHSAPKYTPEPDICHELLGHVPL FADVEFAOFSOEIGLASLGAPDDVIEKLATLYWFTIEFGICOODGEKKAYGAGLLSSFGE LQYALSDKPEVVDFDPAVCCVTKYPITEYQPKYFLAESFASAKNKLKSWAATINRPFQIR YNAYTQRVEILDKVAALQRLARDIRSDISTLEEALGKVNNLKMK

3. Matrice des distances

```
sp|P00439| 0.000000 0.077624 0.081118 0.083439 0.709223

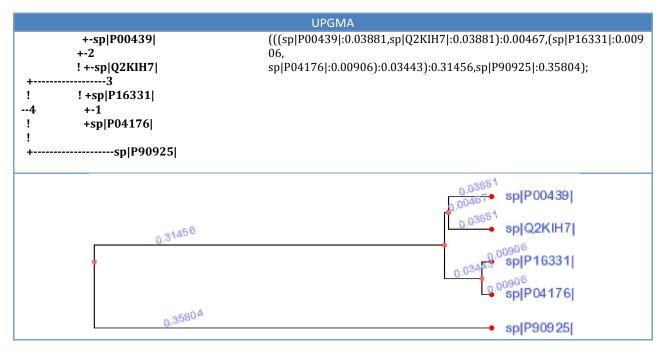
sp|Q2KIH7| 0.077624 0.000000 0.088065 0.095235 0.718423

sp|P16331| 0.081118 0.088065 0.000000 0.018110 0.723634

sp|P04176| 0.083439 0.095235 0.018110 0.000000 0.713036

sp|P90925| 0.709223 0.718423 0.723634 0.713036 0.000000
```

4. Construction des arbres phylogénétiques UPGMA et NJ à partir de la matrice des distances



5. En considérant que NJ produit un arbre déraciné (sans ancêtre commun connu) il est différent de l'arbre ultramétrique où il y a toujours une racine et un axe de l'arbre directement proportionnel au temps.

6. Matrice des distances

```
sp|P00439| 0.000000 0.077624 0.081118 0.083439 0.709223

sp|Q2KIH7| 0.077624 0.000000 0.088065 0.095235 0.718423

sp|P16331| 0.081118 0.088065 0.000000 0.018110 0.723634

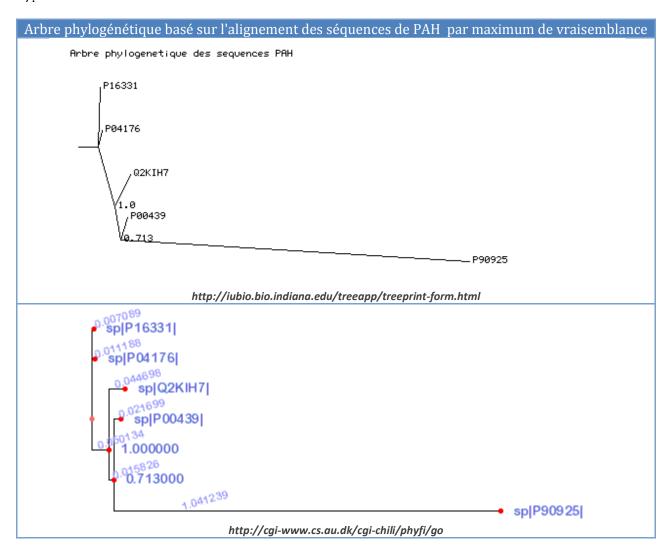
sp|P04176| 0.083439 0.095235 0.018110 0.000000 0.713036

sp|P90925| 0.709223 0.718423 0.723634 0.713036 0.000000
```

```
La matrice est additive car : d(x,y) + d(u,v) < d(x,u) + d(y,v) = d(x,v) + d(y,x)
 0.095734 < 0.17 = 0.17
```

Tous les nœuds de l'arbre additif à l'exception des feuilles sont de degré trois, il s'agit donc d'un arbre binaire déraciné.

7.



La méthode utilisée est celle de la reconstruction de l'arbre phylogénétique par maximum de vraisemblance.

Les données des séquences protéiques ne sont pas conformes à l'horloge moléculaire car la différence en pression évolutive fait que les taux de mutation varient.

Cet arbre représente les familles de la protéine PAH: Les nœuds internes représentent des événements de duplication de gènes.

On voit que tous les nœuds internes ont trois branchements (bifurcation) donc l'arbre est entièrement résolu.

La longueur des branches donne une information évolutive quantitative, ce qui peut être proportionnel au nombre de mutations entre les nœuds.

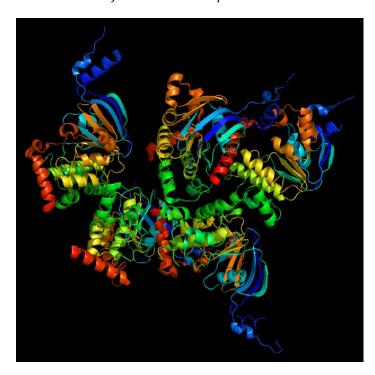
La distance évolutive entre l'ancêtre de sp|P90925 (Caenorhabditis elegans) et la racine est plus

longue que sp|P00439 (Homo sapiens) et la racine. Cette relation nous donne une information sur la divergence évolutive entre les espèces. Mais puisqu'il n'y a pas d'information sur le taux des mutations, on ne peut pas dire que sp|P90925 (Caenorhabditis elegans) a divérgé plus tard.

Les estimateurs du maximum de vraisemblance sont asymptotiquement non biaisé donc sur des données trop peu nombreuses, ne donnent pas en moyenne de bons résultats.

EXERCICE 2: CFTR

La protéine CFTR régule le passage des ions chlorure au travers les cellules épithéliales. Une mutation de cette protéine est la cause de la mucoviscidose.



NBD1 of human CFTR complexed with ATP

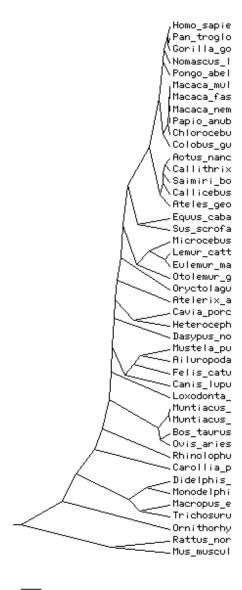
http://en.wikipedia.org/wiki/Cystic_fibrosis_transmembrane_conductance_regulator#mediaviewer/File:Protein_CFTR_PDB_ 1xmi.pnq

Construction des arbres phylogénétiques UPGMA et NJ à partir de la matrice des distances

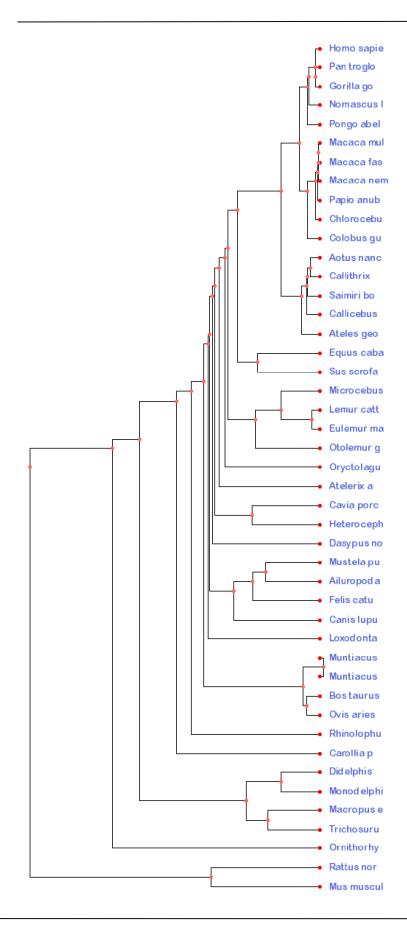
UPGMA

 $\begin{array}{l} ((\text{Microcebus}:0.01725,(\text{Lemur_catt}:0.00437,\text{Eulemur_ma}:0.00437):0.01288):0.01075,\\ \text{Otolemur_g}:0.02800):0.01159):0.00123,\\ \text{Oryctolagu}:0.04082):0.00286,\\ \text{Atelerix_a}:0.04367):0.00195,(\text{Cavia_porc}:0.03008,\text{Heteroceph}:0.03008):0.01554):0.00102,\\ \text{Dasypus_no}:0.04664):0.00141,\\ (((\text{Mustela_pu}:0.02420,\text{Ailuropoda}:0.02420):0.00572,\\ \text{Felis_catu}:0.02992):0.00800,\\ \text{Canis_lupu}:0.03793):0.01012):0.00081,\\ \text{Loxodonta_:}0.04886):0.00207,\\ ((\text{Muntiacus_:}0.00102,\text{Muntiacus_:}0.00102):0.00871,\\ (\text{Bos_taurus}:0.00817,\text{Ovis_aries}:0.00817):0.00155):0.04120):0.00539,\\ \text{Rhinolophu}:0.05632):0.00614,\\ \text{Carollia_p}:0.06245):0.01578,\\ ((\text{Didelphis_:}0.01949,\text{Monodelphi}:0.01949):0.01457,\\ (\text{Macropus_e}:0.02522,\\ \text{Trichosuru}:0.02522):0.00884):0.04417):0.01171,\\ \text{Ornithorhy}:0.08994):0.03414,\\ (\text{Rattus_nor}:0.04902,\text{Mus_muscul}:0.04902):0.07506); \end{aligned}$

Phylogenetic tree



0.1



Neighbor Joining

(Nomascus_l:0.00610,((((Aotus_nanc:0.00458,(Callithrix:0.00385, (Saimiri_bo:0.00653, Callicebus:0.00636):0.00088):0.00013):0.00057, Ateles_geo:0.01027):0.01141,((((Equus_caba:0.01922,(Sus_scrofa:0.02471, ((Muntiacus :0.00096, Muntiacus :0.00107):0.00890, (Bos taurus:0.00819, Ovis aries:0.00816):0.00135):0.03268):0.01510):0.00256,(((((Mustela pu:0.01900, Ailuropoda:0.02940):0.00584,Felis_catu:0.02980):0.00099, Canis_lupu:0.04432):0.01654,Loxodonta_:0.05232):0.00073, Dasypus_no:0.04903):0.00182,Atelerix_a:0.04629):0.00137):0.00095, (Rhinolophu:0.05755, Carollia_p:0.07003):0.00942):0.00104, (((Microcebus:0.01082,(Lemur_catt:-0.00102,Eulemur_ma:0.00976):0.01931):0.01009,

Otolemur_g:0.02710):0.01256,(Oryctolagu:0.03963,((Cavia_porc:0.03474,

Heteroceph:0.02543):0.01460,((((Didelphis_:0.01726,Monodelphi:0.02173):0.01287,

(Macropus_e:0.02259,Trichosuru:0.02785):0.01055):0.04267,

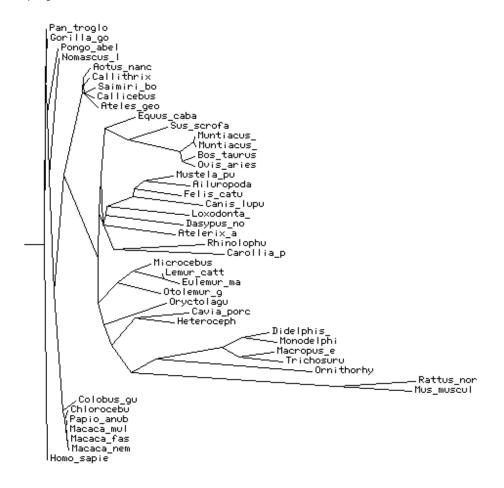
(Pan_troglo:0.00134,(Gorilla_go:0.00140,(Pongo_abel:0.00656,

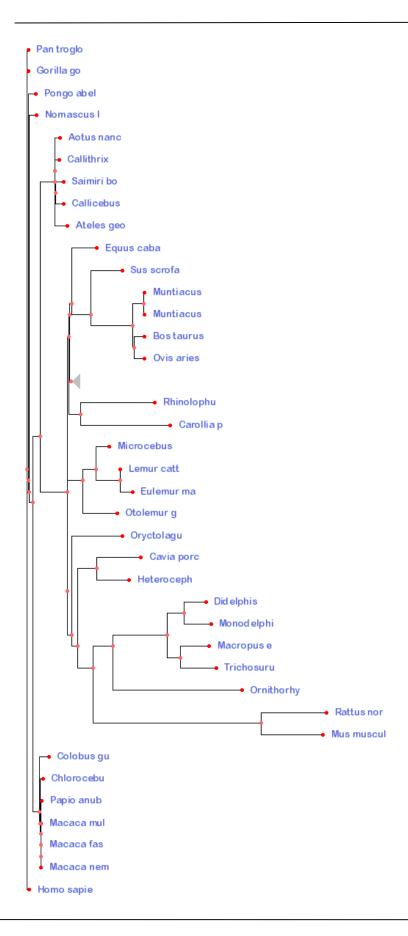
Ornithorhy:0.09994):0.01528,(Rattus_nor:0.05030,Mus_muscul:0.04774):0.13088):0.01232):0.00509):0.00386):0.00012):0.02132):0.00638,

(Colobus_gu:0.00785,(Chlorocebu:0.00203,(Papio_anub:0.00069,

(Macaca mul:0.00001,(Macaca fas:0.00001,Macaca nem:0.00066):0.00066):0.00066):0.00067):0.00095):0.00561):0.003 12):0.00100):0.00155):0.00062,Homo_sapie:0.00203);

Phylogenetic tree





3. Le classification avec l'algorithme UPGMA regroupe le rat et la souris en marge et à la racine des autres clades alors qu'avec NJ ils se trouvent dans des nœuds plus ramifiés. Les deux algorithmes diffèrent quand à l'information fournie sur les événements de spéciation. De plus avec l'algorithme NJ l'axe horizontal est proportionnel au nombre de mutations acceptées.

```
Rattus_nor 0.241093 0.241130 0.239237 0.242402 0.242073 0.241597
0.242407 0.241531 0.241793 0.243979 0.246088 0.237230 0.238874
0.239089 0.242104 0.246462 0.227903 0.241544 0.236212 0.244963
0.247512 0.243343 0.245160 0.252751 0.245113 0.255143 0.227410
0.255133 0.256859 0.253328 0.254741 0.251587 0.253377 0.257350
0.223440 0.227432 0.274695 0.277802 0.270861 0.282660 0.273850
0.288232 0.290685 0.000000 0.098039

Mus_muscul 0.243316 0.243353 0.241719 0.242939 0.244399 0.238370
0.239173 0.238305 0.238563 0.239115 0.245191 0.237085 0.235675
0.238700 0.238157 0.242207 0.226351 0.239504 0.228997 0.238915
0.250522 0.233718 0.235209 0.244615 0.237978 0.254815 0.228531
0.258505 0.259339 0.257808 0.257064 0.246467 0.238904 0.251220
0.222181 0.226782 0.263729 0.272435 0.276485 0.280908 0.270777
0.281094 0.287198 0.098039 0.000000
```

On observe que les matrices des distances sont additives

4.Le regroupement avec UPGMA fait que le Susscrofa se trouve très éloigné de Bos taurus contrairement à Nj ou Susscrofa dérive du même nœud que le groupe contenant Bos taurus.

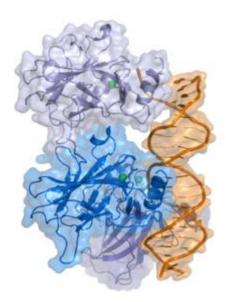
Les deux algorithmes classifient Susscrofa à une distance très éloignée de la souris (Mus musculus) et à une distance presque équivalente à Equus caballus.

D'après l'arbre phylogénétique "correcte", le sanglier est plus proche de la vache (phylum des Cetartiodactyla) que du cheval (phylum des Perissodactyla). Donc le regroupement par NJ pour les protéines CFTR est plus correcte car prend en considération les taux de mutations qui ne sont pas constants et donne une information sur la divergence des espèces.

EXERCICE 3: P53

P53 est un gène suppresseur de tumeur. La protéine qu'il code est impliquée dans l'apoptose cellulaire.

Structure cristallographique de la protéine p53 complexée à un brin d'ADN.



http://fr.wikipedia.org/wiki/P53#mediaviewer/File:P53.png

1. Détermination des arbres UPGMA et NJ à partir de l'alignement des séquences des acides aminés de la protéine P53.

UPGMA

Pongo_abel:0.00696):0.01172,(Chlorocebu:0.00255,Macaca_mul:0.00255):0.01613):0.00807,

Nomascus_l:0.02675):0.02033,Tupaia_bel:0.04708):0.00601,

Callithrix:0.05309):0.02123,(Oryctolagu:0.06211,(Marmota_mo:0.01301,

Otospermop: 0.01301): 0.04910): 0.01221): 0.00510, Nannospala: 0.07942): 0.00810,

(((Delphinapt:0.04239,Sus_scrofa:0.04239):0.01505,((Equus_caba:0.00192,

Equidae: 0.00192): 0.01874, Equus_asin: 0.02067): 0.03678): 0.01517,

(((Bos_taurus:0.00136,Bos_primig:0.00136):0.01417,Bubalus_bu:0.01553):0.02207,

(Ovis_aries:0.02335, Muntiacus_:0.02335):0.01425):0.03502):0.01490):0.00533,

((Ailuropoda: 0.04032, Canis_lupu: 0.04032): 0.02640, Felis_catu: 0.06671): 0.02614): 0.00477,

 $Loxodonta_: 0.09762): 0.00756, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636): 0.03882): 0.02641, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636): 0.02641, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636): 0.02641, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636): 0.06636, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636): 0.06636, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636, (Heteroceph: 0.06636, Cavia_porc: 0.06636, (Heteroceph: 0.06$

(((Mus_muscul:0.00396,Murid_herp:0.00396):0.05649,Rattus_nor:0.06045):0.00521,

Mastomys_n:0.06565):0.06593):0.00114,((Mesocricet:0.02215,

Cricetulus:0.02215):0.10724, Meriones_u:0.12939):0.00334):0.03591,

Monodelphi:0.16864):0.15044, Gallus_gal:0.31908):0.05971,

[[[[[([(Oncorhynch:0.00948,(Oncorhynch:0.00850,(Oncorhynch:0.00566,

Oncorhynch:0.00566):0.00283):0.00099):0.00717,Salmo_sala:0.01666):0.00416,

Coregonus_:0.02082):0.14077,(Barbus_bar:0.11092,Danio_reri:0.11092):0.05067):0.00628,

(Pelteobagr: 0.05433, Ictalurus_: 0.05433): 0.11353): 0.12782,

Ambystoma_:0.29569):0.00741,((Tetraodon_:0.05913,0rnithorhy:0.05913):0.07783,

(Anolis_car:0.02101,(Meleagris_:0.01529,Taeniopygi:0.01529):0.00573):0.11595):0.16613):0.02132,

(Xenopus_la:0.06310,Xenopus_Si:0.06310):0.26131):0.01625,

Tetraodon_:0.15069):0.02674,((Oreochromi:0.09507,(Nothobranc:0.00187,

Nothobranc: 0.00187): 0.09320): 0.06949, Kryptolebi: 0.16456): 0.01287): 0.00608,

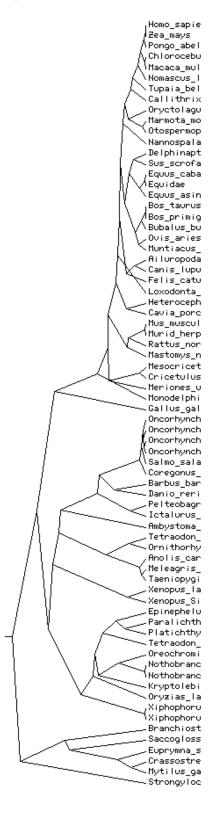
Oryzias_la:0.18351):0.04138,(Xiphophoru:0.00323,Xiphophoru:0.00323):0.22166):0.11577):0.03813):0.08629,

((Branchiost: 0.28284, (Saccogloss: 0.26750, (Euprymna_s: 0.09836,

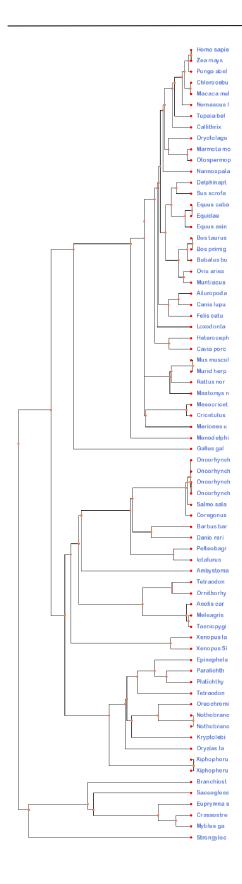
(Crassostre:0.05152, Mytilus_ga:0.05152):0.04684):0.16914):0.01534):0.15417,

Strongyloc:0.43701):0.02807);

Phylogenetic tree



0.1



Neighbor Joining

(Nomascus_l:0.03605,(Pongo_abel:0.01135,((Chlorocebu:0.00168,

Macaca_mul:0.00342):0.02272,(Tupaia_bel:0.05870,(Callithrix:0.06641,

(Zea_mays:-0.01179,((Nannospala:0.06250,(((Mesocricet:0.01901,

Cricetulus:0.02529):0.10203, Meriones_u:0.13459):0.00751,

(((Mus muscul:-0.00166,Murid herp:0.00957):0.06873,Rattus nor:0.04820):0.00429,

Mastomys_n:0.06465):0.06317):0.00876):0.01907,(((Oryctolagu:0.05825,

(Marmota_mo:0.01719,0tospermop:0.00882):0.05297):0.00248,

(Heteroceph: 0.03822, Cavia_porc: 0.09450): 0.04222): 0.00391,

((((Delphinapt:0.03390,Sus_scrofa:0.05088):0.00907,((((Bos_taurus:0.00376,

Bos_primig:-0.00104):0.00711, Bubalus_bu:0.02259):0.02698,

Ovis_aries:0.02365):0.03095, Muntiacus_:0.00257):0.02759):0.02027,

(((Equus_caba:0.01021,Equidae:-0.00637):0.02902,Equus_asin:0.01039):0.02485,

((Ailuropoda: 0.04329, Canis_lupu: 0.03735): 0.02815, Felis_catu: 0.06496): 0.02472): 0.00717): 0.00723,

(Loxodonta_:0.10066,(Monodelphi:0.11947,(Gallus_gal:0.30536,

Coregonus_:0.02513):0.06354,Oncorhynch:-0.06924):0.03926,

Oncorhynch:-0.02973):0.02400,Oncorhynch:-0.01264):0.12000,

(Pelteobagr: 0.05401, Ictalurus_: 0.05466): 0.11717): 0.00683,

(Barbus_bar:0.11374,Danio_reri:0.10811):0.04605):0.01927,

Oryzias_la:0.21401):0.02772,Kryptolebi:0.18153):0.02386,

(Oreochromi: 0.15407, (Nothobranc: -0.00086, Nothobranc: 0.00461): 0.03421): 0.04611): 0.02537,

Tetraodon_:0.20119):0.04031,(Xiphophoru:0.00632,Xiphophoru:0.00013):0.22178):0.17163):0.04824,

(Ambystoma_:0.27787,(Xenopus_la:0.06206,Xenopus_Si:0.06415):0.26691):0.01810):0.01499,

(((Tetraodon_:0.06746,0rnithorhy:0.05081):0.07114,((Anolis_car:0.05437,

Meleagris_:-0.01693):0.02312, Taeniopygi:-0.00325):0.12015):0.12049,

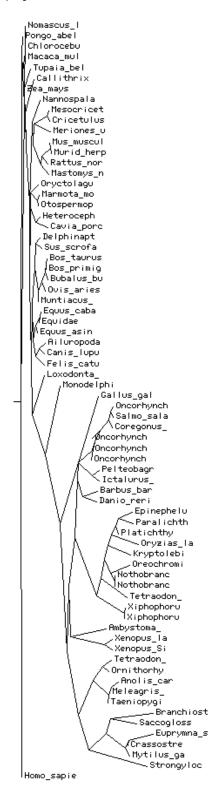
(((Branchiost: 0.33781, Saccogloss: 0.21120): 0.03435, ((Euprymna_s: 0.19369,

Crassostre:-0.00641):0.02522, Mytilus_ga:0.03574):0.15449):0.13590,

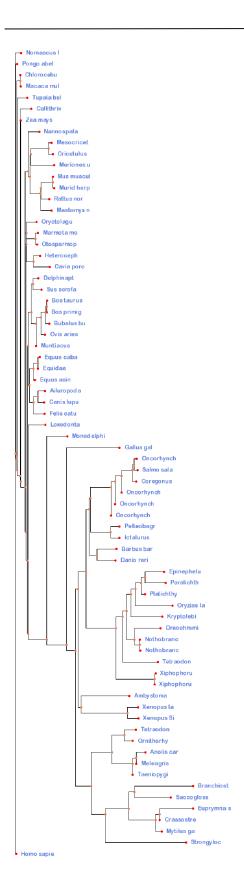
Strongyloc: 0.46399; 0.08372; 0.09291; 0.05306; 0.11574; 0.10596; 0.00716; 0.01021; 0.00314; 0.02631; 0.00392; 0.00314

01962):0.00570):0.00749):0.00427,Homo_sapie:0.00845);

Phylogenetic tree



0.1



3. On observe que pour l'arbre phylogénétique basé sur NJ pour la protéine CFTR, le chat (Felis catus) et de l'éléphant(Loxodonta africana) se trouvent à une distance proche. Il en est de même pour la position de ces deux organismes pour la protéine P53.

Monodelphis domestica est proche du groupe contenant le chat et l'éléphant pour l'arbre NJ de P53 alors qu'il est éloigné pour l'arbre NJ de CFTR.

Dans les deux modèles, l'homme (homosapiens) se trouve à l'extrémité du bas dans l'arbre, éloigné des autres phylum.

4. D'après l'arbre "correcte" des mammifères, l'homme (Homo sapiens) et le chat (Felis catus)sont bien placé dans l'arbre NJ de P53 et CFTR alors que l'éléphant (Loxodonta africa) n'est pas regroupé correctement pour les deux arbres.

En comparaison avec l'arbre de mammifères donné, l'arbre de NJ construit à partir de la matrice des distances basée sur l'alignement des séquences d'acides aminés de P53 et CFTR des différents organismes ne regroupe pas les organismes d'une manière correcte en se basant que sur ces critères.